Nicolas LAMASSIAUDE

Identification et caractérisation fonctionnelle des cibles pharmacologiques des lactones macrocycliques des invertébrés

Résumé

Parmi la grande variété des espèces d'invertébrés parasites, le contrôle de la majorité d'entre elles passe par l'utilisation d'antiparasitaires tels que les lactones macrocycliques (MLs) et les isoxazolines. Cependant, l'émergence de parasites résistants à travers le monde rend la compréhension du mode d'action des antiparasitaires ainsi que l'identification de leurs cibles pharmacologiques nécessaires pour adapter les stratégies de lutte. Dans ce contexte, en utilisant une approche gène candidat, nous avons identifié les sous-unités codant les récepteurs au glutamate GluCls (*avr-14*, *avr-15*, *glc-1*, *glc-2*, *glc-3*, *glc-4* et *glc-5*) des nématodes *Caenorhabditis elegans*, *Brugia malayi* et *Parascaris univalens*, ainsi que les récepteurs au glutamate (*GluCl*) et au GABA (*rdl*) du pou de corps humain *Pediculus humanus humanus*. L'expression hétérologue de ces sous-unités en œufs de xénope a permis d'identifier de nouveaux sous-types de GluCls et de caractériser le mode d'action des MLs chez les trois espèces de nématodes. Chez *C. elegans*, AVR-14B, GLC-2 et GLC-3 forment des récepteurs homomériques fonctionnels mais pas chez les nématodes parasites. Chez les trois espèces, AVR-14B et GLC-2 s'associent pour former des récepteurs sensibles aux MLs tandis que GLC-2 et GLC-3 ne s'associent que chez *C. elegans* et *P. univalens*. GLC-2/GLC-3 de *P. univalens* présente des propriétés pharmacologiques originales. Chez le pou humain, des tests de toxicité ont mis en évidence l'effet pédiculicide des MLs et des isoxalines et l'expression des sous-unités de canaux ioniques en œufs de xénope a permis de déterminer leur mode d'action préférentiel sur les GluCls et les récepteurs au GABA. La caractérisation de ces récepteurs est une première étape pour le développement de nouveaux antiparasitaires et pour le développement de nouvelles stratégies de lutte.

Mots-clés : canaux chlorure glutamate-dépendant, invertébrés, lactones macrocycliques, isoxazolines, œufs de xénope

Summary

Invertebrates include a wide variety of parasites of human and animal interest. The control of parasites relies on antiparasitic treatment such as macrocyclic lactones (MLs) and isoxazolines. However, emergence of resistant parasites worldwide makes the investigation of the antiparasitic mode of action as well as their pharmacological targets necessary to move forward the actual control strategies. In this context, using a candidate gene approach, we identified the subunits encoding glutamate-gated chloride channels GluCls (*avr-14*, *avr-15*, *glc-1*, *glc-2*, *glc-3*, *glc-4* and *glc-5*) in the nematodes *Caenorhabditis elegans*, *Brugia malayi* and *Parascaris univalens*, as well as GluCl and GABA receptors (*rdl*) of the human body louse *Pediculus humanus*. The heterologous expression of subunits in xenopus oocytes allowed the identification of new GluCls subtypes and the characterisation of the mode of action of MLs in these three nematodes species. For *C. elegans*, AVR-14B, GLC-2 and GLC-3 form functional homomeric receptors but not for parasitic nematodes. For the three species, AVR-14B and GLC-2 combine to form receptors sensitive to MLs whereas GLC-2 and GLC-3 only combine for *C. elegans* and *P. univalens*. GLC-2/GLC-3 of *P. univalens* shows original pharmacological properties. For the human louse, toxicity tests demonstrated the pediculicidal effect of MLs and isoxazolines and the expression of ion channel subunits in *Xenopus* oocytes elucidate their preferential mode of action on GluCl and GABA receptors. The characterisation of these receptors is a first step for the development of new antiparasitic drugs and new control strategies.

Key words: glutamate-gated chloride channel, invertebrates, macrocyclic lactones, isoxazolines, xenopus oocytes